

者と同一ではなく、病態の理解や診断・治療の向上のためには我が国独自の診療と研究支援体制を整える必要がある。次年度も臨床調査や遺伝子検査で得られる情報を患者診療や福祉・QOL改善に役立てるための具体的な基盤づくりを進めていく。

これまでLowe症候群はFanconi症候群、先天性白内障（緑内障）および発達障害を呈し、臨床的にはDent病とは全く独立した疾患単位と考えられてきた。今回の結果は、Dent病の責任遺伝子の多様性を示すとともに、Dent病とLowe症候群の疾患概念を考えるうえでもきわめて重要なデータである。また、ゲノム変異が個々の臓器へ与える影響を考える上でも興味深い結果であり、ゲノム変異と組織発現、あるいはepigeneticsまで考慮しなければならない可能性があり、さらなる解析が必要である。

欧米症例と異なり、日本人先天性ネフローゼ症候群(CNS)患者において *NPHS1* 変異の原因頻度は低い。日本人 CNS 患者においても頻度は欧米に比べ少ないが *NPHS2* 変異は CNS の原因となる。

4. 現在までの小児慢性腎不全患者の登録数は 11 施設 51 症例だが、半年以内に移植に移行した 9 症例、思春期開始時期が不明な 9 症例、旧プロトコルでの保存期腎不全症例 6 症例、基礎疾患がある症例などがあるため、検討ができない 30 症例を除き 21 例が検討対象となった。思春期症例は 3 症例、経過観察中に思春期に入った症例は 1 症例で、この 4 症例の身長標準偏差は変動なく、この期間の健康児と同等の身長の伸びを得られた。男児のテストステロン、女児のエストラジオールとも前思春期に比べ思春期では健康児と同等の上昇を認めた。今年度は近年のプロトコルの厳格化に適合するよう、保存期腎不全を対象外とし、データセンターの設立、エンドポイントの設定などプロトコルの再検討を行った。小児の慢性腎不全治療の実体を知ることは患児の生命予後を改善させ、QOL を上げ、健康人と同様の社会生活を送ることが出来るようにするためにも是非必要である。

#### E. 研究発表

【主任研究者】

【五十嵐隆】

Sato U, Kitanaka S, Sekine T, Takahashi S, Ashida A, Igarashi T: Functional characterization of *LMX1B* mutations associated with nail-patella syndrome. *Pediatr Res* 57: 783-788, 2005

Cheong HI, Kang JH, Lee JH, Ha IS, Kim S, Komoda F, Sekine T, Igarashi T, Choi Y: Mutational analysis of idiopathic renal hypouricemia in Korea. *Pediatr Nephrol* 20: 886-890, 2005

Horita S, Yamada H, Inatomi J, Moriyama N, Sekine T, Igarashi T, Endo Y, Dasouki M, Ekim M, Al-Gazali L, Shimada M, Seki G, Fujita T: Functional analysis of NBC1 mutants associated with proximal tubular acidosis and ocular abnormalities. *J Am Soc Nephrol* 16: 2270-2278, 2005

Sekine T, Namai Y, Yanagisawa A, Shirahama H, Tashiro Y, Terahara M, Nagata M, Harita Y, Fukuoka U, Inatomi J, Igarashi T: A familial case of multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Nephrol* 20: 1245-1248, 2005

Shinjo Y, Kaga K, Igarashi T: Distal renal tubular acidosis associated with large ventricular aqueduct and sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngo* 125: 667-670, 2005

Araya K, Fukumoto S, Backenroth R, Takeuchi Y, Kanayama K, Ito N, Yoshii N, Yamazaki Y, Yamashita T, Silver J, Igarashi T, Fujita T: A novel mutation in fibroblast growth factor (FGF) 23 gene as a cause of tumor calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5523- 5527, 2005

Anzai N, Jutabha P, Enomoto A, Yokoyama H, Nonoguchi H, Hirata T, Shiraya K, He X, Cha SH, Takeda M, Miyazaki H, Sakata T, Tomita K, Igarashi T, Kanai Y, Endou H: Functional characterization of rat organic anion transporter 5 (*SLC22A19*) at the apical membrane of renal proximal tubules. *J Pharmacol Exp Ther* 315: 534-544, 2005

Harita Y, Miyauchi N, Karasawa T, Suzuki K, Han GD, Koike H, Igarashi T, Shimizu F, Kawachi H: Altered expression of junctional

- adhesion molecule 4 (JAM4) in injured podocytes. Am J Physiol Renal Physiol 290 : F335-F344, 2005
- 神田祥一郎、張田豊、柳沢敦広、小野博、生井良幸、関根孝司、五十嵐隆：続発性偽性低アルドステロン症で発見された先天性腎尿路異常の3歳女児例、小児科臨床 58: 847-851, 2005
- 大谷英之、山崎あい子、太田敏之、坂野暁、若井麻里、藤原満美、木下義久、薦田房子、五十嵐隆：小児期に腎機能障害をきたした Dent 病の一例、日本小児腎不全学会誌 24: 157-159, 2005
- 稲富淳、関根孝司、五十嵐隆、関常司：腎型  $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$  cotransporter タンパクの変異と機能解析：変異の差が生み出す臨床症状の多様性について、発達腎研究会誌 13: 22-24, 2005
- 五十嵐隆：腎性尿崩症、臨床検査 49: 97-99, 2005
- 五十嵐隆：注目される腎関連蛋白-1 megalin、腎と透析 58: 6-7, 2005
- 五十嵐隆：遺伝子異常による小児腎疾患の原因究明、Nephrology Frontier 4: 35-40, 2005
- 五十嵐隆：ゲノミックスとプロテオミックス、腎と透析 58: 260-261, 2005
- 五十嵐隆：Dent 病、内科 95: 1260, 2005
- 五十嵐隆：分子医学より見た水・電解質異常、診断と治療 93: 870-875, 2005
- 五十嵐隆：輸送体と尿管疾患、BIO Clinica 腎疾患の展望 20: 965-970, 2005
- 五十嵐隆：Chloride channel-5、腎と透析 59: 434-435, 2005
- 五十嵐隆：Kinney  $\text{Na}^+\text{/HCO}_3^-$  cotransporter (SLC4A4)、生体の科学 56: 442-443, 2005
- 五十嵐隆、飯島一誠、秦順一：小児科領域における腎疾患の現状と将来（座談会）、Human Science 16: 4-12, 2005
- 五十嵐隆：出血性大腸菌 O-157 感染症、腎臓 28: 101-105, 2005
- 五十嵐隆：そこが知りたい小児臨床検査のポイント、DNA 診断：遺伝性腎疾患、小児内科増刊号 37: 685-686, 2005
- 五十嵐隆：腎尿管性アシドーシス、内分泌・糖尿病科 21: 610-616, 2005
- 五十嵐隆：蛋白尿と血尿の発症機序：新しい central dogmas、東京小児科医会報 24 (2): 46-49, 2005
- 五十嵐隆：尿管におけるタンパク再吸収、腎と透析（臨時増刊号）：35-38, 2005
- 五十嵐隆：溶血性尿毒症症候群、p967、今日の治療指針 2005、医学書院、東京、2005
- 五十嵐隆：Dent 病、腎臓病：診断と治療の最前線、p45-48、浅野泰、下条文武、秋澤忠男編集、先端医療技術研究所、東京、2005
- 五十嵐隆：尿管におけるイオン・水のトランスポーターの異常、別冊・医学のあゆみ・イオンチャンネル最前線 update、p296-301、倉智嘉久編集、医歯薬出版株式会社、東京、2005
- 五十嵐隆：出血性大腸菌 O-157 感染症、腎臓 28:101-105,2005
- 五十嵐隆：遠位尿管性アシドーシス、成長曲線は語る、p212-213、藤枝憲二編集、診断と治療社、東京、2005
- 五十嵐隆：IgA 腎症、小児疾患診療マニュアル、p373-375、五十嵐隆編集、中外医学社、東京、2005
- 【分担研究者】
- 【松山健】
- 松山 健：尿検査-知っておきたい診療上の留意点-小児科 46:707-710,2005
- 松山 健：小児肉眼的血尿患者に対する消化管出血シンチグラムの応用経験.東京都医師会雑誌 58:372-375,2005
- 松山 健：腎不全化する可能性のある先天性腎尿路異常.腎不全診療のコツと落とし穴、p64-65、浅野泰編集、中山書店、東京、2005
- 松山 健：腎臓病学校検診はどのようにすべきか.腎臓 28:29-31,2005
- 松山 健：腎不全化する先天性腎尿路異常の早期発見.臨床透析 21:1323-1329,2005
- 松山 健：尿素窒素・尿酸・クレアチニン.小児内科増刊号 37：203-206,2005
- 松山 健：アレルギー性紫斑病の同胞罹患例 4 組の臨床的検討.小児科臨床 59 :143-146, 2006
- 石倉健司、松山 健：尿管における蛋白再吸収障害:Fanconi 症候群, Dent 病(日本型 Dent 病) . 腎と透析 59 (増刊号) :47-51,2006

【伊藤雄平】

伊藤雄平：外国における学校検尿. 小児内科. 37:533-535, 2005

伊藤雄平：諸外国における学校検尿（検尿システム）. 腎臓 28:19-22, 2005

伊藤雄平：学校検尿陽性者の取り扱い. 臨床と研究 82:1557-1560, 2005

【塚原宏一】

Mori Y, Hiraoka M, Katsu M, Tsukahara H, Mikami Y, Mayumi M. : Marked renal damage in a child with hydronephrosis infected by *Trichosporon asahii*. *Pediatr Nephrol* 20: 234-236, 2005.

Hiraoka M, Hida Y, Mori Y, Tsukahara H, Ohshima Y, Yoshida H, Mayumi M. : Quantitative unspun-urine microscopy as a quick, reliable examination for bacteriuria. *Scand J Lab Invest* 65: 125-132, 2005.

Noiri E, Tsukahara H.: Parameters for measurement of oxidative stress in diabetes mellitus: Applicability of enzyme-linked immunosorbent assay for clinical evaluation. *J Invest Med* 53: 167-175, 2005.

Tsukahara H, Sugaya T, Hayakawa K, Mori Y, Hiraoka M, Hata A, Mayumi M. : Quantification of L-type fatty acid binding protein in the urine of preterm neonates. *Early Hum Dev* 81: 643-646, 2005.

Tsukahara H, Toyo-oka M, Kanaya Y, Ogura K, Kawatani M, Hata A, Hiraoka M, Mayumi M. Quantitation of glutathione S transferase-pi in the urine of preterm neonates. *Pediatr Int* 47: 528-531, 2005.

Mori Y, Hiraoka M, Suganuma N, Tsukahara H, Yoshida H, Mayumi M.: Urinary creatinine excretion and protein/creatinine ratios vary by body size and sex in children. *Pediatr Nephrol* 2006 (in press)

塚原宏一：眞弓光文. 各種疾患におけるレドックス制御とその異常. *アレルギー・免疫* 12 : 733-737, 2005.

野入英世, 塚原宏一: ELISA 解析と糖尿病. 酸化ストレスマーカー (二木鋭雄, 野口範子, 内田浩二編; 学会出版センター) 230-242, 2005.

塚原宏一：免疫・炎症性疾患におけるレドックス・マーカーの現況. *臨床病理* 53: 759-767, 2005.

塚原宏一. 乳幼児の尿路感染症の診断のポイント. *小児科* 46: 2133-2142, 2005.

塚原宏一：尿中細菌. *小児臨床検査ガイド* 2006 (印刷中) .

【中井秀郎】

中井秀郎、木原敏晴、浅沼 宏、佐藤裕之、宍戸清一郎、安田耕作：逆流性腎症の長期予後 小児科診療（診断と治療社） 68 巻、9 号、1628-2634, 2005

【飯島一誠】

Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, Awazu M, Hattori S, Nakanishi K, Ito H, for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. : Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*, (in press)

Kamioka I, M.D., Nozu K, Fujita T, Kaito H, Tanaka R, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M.: Prognosis and pathological characteristics of 5 children with non-Shiga toxin mediated HUS. *Pediatr Int*, (in press)

Okada M, Fujimaru R, Morimoto M, Satomura K, Kaku Y, Tsuzuki K, Nozu K, Okuyama T, Iijima K.: EYA1 and SIX1 gene mutations in Japanese patients with Branchio-oto-renal (BOR) syndrome and related condition. *Pediatr Nephrol*, (in press)

Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Fujita T, Yoshiya K, Tanaka R, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M: High-dose mizoribine treatment for adolescents with systemic lupus nephritis. *Pediatr Int*, (in press)

Fujita T, Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Yoshiya K, Tanaka R, Hamahira K, Yoshikawa N, Matsuo M.: Long-term follow-up of atypical membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated? *Pediatr Nephrol*, 2005 Oct 25; [Epub ahead of print]

Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa N, Matsuo M: Rituximab treatment

for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20:1660-1663, 2005

Inatomi J, Miyazaki O, Fujimaru R, Iijima K.: Renovascular hypertension complicated with VATER association. *Pediatr Nephrol* 20:1174-1176, 2005

Nozu K, Iijima K, Sakaeda T, Okumura K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Honda M, Ikeda M, Matsuo M.: Cyclosporine A Absorption Profiles in Children with Nephrotic Syndrome. *Pediatr Nephrol* 20:910-913, 2005

Sako M, Nakanishi K, Obana M, Yata N, Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku Y, Satomura K, Ikeda M, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N.: Analysis of NPHS1, NPHS2, ACTN4 and WT1 in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int* 67:1248-1255, 2005

亀井宏一、飯島一誠：【演習・小児外来】浮腫と乏尿を主訴として来院し、高度蛋白尿を指摘された3歳男児。 *Medicina* 42: 508-511, 2005

亀井宏一、飯島一誠：特集：合併症としての腎障害の診断と治療。2次性腎障害の臨床的特徴。 *小児科* 46:1075-1081, 2005

北村明子、飯島一誠、塚口裕康、松永明、椎原隆、仲里仁史、土井俊夫、香美祥二：腎糸球体と中枢神経障害を合併する Galloway-Mowat 症候群類縁疾患の臨床表現型の多様性と疾患遺伝子検索のシミュレーション。 *発達腎研究会誌* 13 :19-21, 2005

矢田菜穂子、本田雅敬、大友義之、服部元史、飯島一誠、土屋正巳、伊藤拓、日本小児腎臓病学会薬事委員会：特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査。 *日本小児科学会雑誌* 109: 775-779, 2005

吉川徳茂、本田雅敬、関根孝司、中西浩一、飯島一誠、大友義之、池田昌弘、和田尚弘、中村秀文、佐古まゆみ、日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」：小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版。

*日本小児科学会雑誌* 2005, 109: 1066-1075

飯島一誠、塚口裕康：【糸球体硬化 基本知識と新知見】遺伝子異常に伴う糸球体硬化。腎と透析 59: 124-128, 2005

飯島一誠：溶血性尿毒症症候群に対する血漿交換療法の是非。 *日本医事新報* 4242:92-94, 2005

飯島一誠、野津寛大：ネフローゼ症候群のすべて 糸球体透過性因子の最近の動向。腎と透析 増刊号 59:72-76, 2005

塚口裕康、飯島一誠：ネフローゼ症候群のすべて ネフローゼ症候群の責任遺伝子の探索、研究方法と動向。腎と透析 増刊号 59:82-89, 2005

飯島一誠：ネフローゼ症候群のすべて シクロスポリン-小児。腎と透析 (増刊号) 59:628-632, 2005

飯島一誠、佐久間孝雄、吉川徳茂：泌尿・生殖器疾患。看護のための最新医学講座 (日野原重明、井村裕夫監修、岩井郁子、北村聖監修協力、原寿郎編集), 第14巻 (第2版) 新生児・小児科疾患 第3章 どんな疾患があるのか, p 282-302 中山書店, 東京, 2005

五十嵐隆、飯島一誠、秦順一：小児領域における腎疾患の現状と将来。 *HUMAN SCIENCE* 16:4-12, 2005

塚口裕康、飯島一誠：一過性ネフローゼ症候群発症の分子病態。“Annual Review 腎臓” (御手洗哲也、東原英二、秋澤忠男、五十嵐隆、金井好克編), III. 腎炎・ネフローゼ, 中外医学社, 東京, pp 74-80, 2006

稲富淳、飯島一誠：Cyanotic nephropathy。“Annual Review 腎臓” (御手洗哲也、東原英二、秋澤忠男、五十嵐隆、金井好克編), III. 腎炎・ネフローゼ, 中外医学社, 東京, p p86-88, 2006

野津寛大、松尾雅文、飯島一誠：Bartter 症候群の表現型、遺伝子型の相関。“Annual Review 腎臓” (御手洗哲也、東原英二、秋澤忠男、五十嵐隆、金井好克編), IX. 小児領域, 中外医学社, 東京, p p180-189, 2006

飯島一誠：【小児の薬物療法と TDM】免疫抑制薬。小児ネフローゼ症候群における免疫抑制薬の使い方について教えてください。 *薬局* 57:51-55, 2006

【関根孝司】

Sekine T, Namai T, Yanagisawa A, Shirahama H, Tashiro Y, Terahara M, Nagata M, Harita H, Fukuoka U, Inatomi J, Igarashi T: A Familial Case of Multicystic Dysplastic Kidney. *Pediatr Nephrol* 20: 1245-1248, 2005

Sato U, Kitanaka S, Sekine T, Takahashi S, Ashida A, Igarashi T. Functional Characterization of LMX1B Mutations Associated with Nail-Patella Syndrome. *Pediatr Res* 57: 783-788, 2005

Cheong HI, Kang JH, Lee JH, Ha IS, Kim S, Komoda F, Sekine T, Igarashi T, Choi Y. Mutational analysis of idiopathic renal hypouricemia in Korea. *Pediatr Nephrol*. 20: 886-890, 2005

Horita S, Yamada H, Inatomi J, Moriyama N, Sekine T, Igarashi T, Endo Y, Dasouki M, Ekim M, Al-Gazali L, Shimadzu M, Seki G, Fujita T. Functional Analysis of NBC1 Mutants Associated with Proximal Renal Tubular Acidosis and Ocular Abnormalities. *J Am Soc Nephrol*. 16: 2270-2278, 2005.

Sekine T, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of renal organic anion transporters. *Am J Physiol (Invited Review Article)* 290: F251-61, 2006.

関根孝司：輸液療法。“小児科ベッドサイドメモ” 松尾宣武監修、pp65-94、南山堂、東京、2006

関根孝司：下痢、膜性増殖性腎炎、デント病、尿細管性アシドーシス。“小児疾患マニュアル”、pp 20-21, 376-377, 384-388、中外医学社、東京、2005

関根孝司：身体組成（体水分量、体脂肪率、カルシウム含有量）。“小児の成長と発達”、pp8-9、金原出版、東京、2005

関根孝司：腎機能。“小児の成長と発達”、pp78-79、金原出版、東京、2005

関根孝司：腎機能。小児科診療 68（臨時増刊号）：786-790、2005；

関根孝司：先天性ネフローゼ症候群。小児内科 37:820-821, 2005

関根孝司：子どものからだど水分（2）水分摂

取の重要性と脱水症状のケア。チャイルドヘルス 8:7-9, 2005

関根孝司：スポーツ飲料の問題点。保健の科学 48:39-41, 2006

関根孝司：パラアミノ馬尿酸クリアランス、クレアチニンクリアランス、イヌリンクリアランス。小児内科 37（臨時増刊）:254-258, 2005

関根孝司：紫斑病性腎炎、溶連菌感染症と腎炎、停留精巣、陰嚢水腫、包茎。保育と保健 11: 60-61, 2005

関根孝司：小児の輸液療法。今日の治療指針 pp954-956, 医学書院、東京、2006

【吉川徳茂】

Fujita T, Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Yoshiya K, Tanaka R, Hamahira K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M: Long-term follow-up of atypical membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated? *Pediatr Nephrol* (in press)

Nozu K, Iijima K, Sakaeda T, Okumura K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Honda M, Ikeda M, Matsuo M: Cyclosporin A absorption profiles in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20:910-913, 2005

Sako M, Nakanishi N, Obana M, Yata N, Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku Y, Satomura K, Ikeda M, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Analysis of *NPHS1*, *NPHS2*, *ACTN4* and *WT1* in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int* 67:1248-1255, 2005

中西浩一, 吉川徳茂：上皮細胞構成蛋白の異常によるネフローゼ症候群。腎と透析 58:295-299, 2005

中西浩一, 佐古まゆみ, 吉川徳茂：糸球体上皮細胞関連蛋白と遺伝性ネフローゼ症候群。小児科学会雑誌 109:805-814, 2005

【本田雅敬】

Sako M, Nakanishi K, Obana M, Yata N, Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku Y, Satomura K, Ikeda M, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N.: Analysis of *NPHS1*, *NPHS2*, *ACTN4*, and *WT1* in Japanese patients with

- congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 67:1248-55, 2005
- Motoyama O, Hasegawa A, Honda M: A prospective trial of steroid withdrawal after renal transplantation treated with cyclosporine and mizoribine in children. Results obtained between 1990 and 2003, *Pediatric Transplantation* 9: 232-238, 2005
- Nozu K, Iijima K, Sakaeda T, Okumura K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Honda M, Ikeda M, Matsuo M: Cyclosporin A absorption profiles in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 20: 910-913, 2005
- Hoshii S, Honda M: CAPD: Peritonitis, catheter-related problems and other complications. In *Practical Pediatric Nephrology, An update of current practices*. Chiu M C and Yap HK eds, pp 273-279, 2005
- Yosino A, Honda M, Kanegane H, Obata K, Matsukura H, Sakazume S, Katada Y, Miyawaki T, Ueda Y, Nagai T.: Membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *Pediatric Nephrol* 21: 36-39, 2006
- 松山健, 清水マリ子, 中條綾, 五月女友美子, 田中百合子, 池田昌弘, 本田雅敬: ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を合併したコレステリルエステル移送蛋白欠損症の 5 歳女児例 *小児科臨床* 58: 377-380, 2005
- 中島泰志, 本田雅敬, 幡谷浩史, 濱崎祐子, 後藤美和, 大迫豊, 仲田晴子, 石倉健司, 池田昌弘: 幼児における塩酸セベラマー使用経験 *透析会誌*, 38: 219-225, 2005
- 長谷川理, 本田雅敬, 池田昌弘: 小児期 MPGN type-I の過去 30 年間における臨床像の変化 *日腎会誌*, 47: 107-112, 2005
- 石倉健司, 池田昌弘, 田中百合子, 本田雅敬: 全身エリテマトーデス — ループス腎炎の治療と管理 *小児科診療*, 24: 651-659, 2005
- 本田雅敬, 矢田菜穂子: 肉眼的血尿 *臨床医薬*, 21: 225-233, 2005
- 池田昌弘, 本田雅敬: 小児における急性血液浄化療法の特殊性と問題点 *ICU と CCU (集中治療医学) 別冊*, 29: S73-S75, 2005
- 池田昌弘, 本田雅敬: 小児敗血症に対するエンドトキシン吸着療法(PMX-DHP)の効果 *ICU と CCU (集中治療医学) 別冊* 29: S82-S84, 2005
- 矢田菜穂子, 本田雅敬, 大友義之, 服部元史, 飯島一誠, 土屋正巳, 伊藤拓: 特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロフォスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査 *日本小児科学会誌*, 109: 775-779, 2005
- 水口雅, 幡谷浩史, 本田雅敬: [Case20] 発熱と痙攣重積を主訴に来院した 5 歳女児, [Case21] 血便を繰り返す 4 歳女児, *Medicina*, 42: 1112-1117, 2005
- 石倉健司, 濱崎祐子, 幡谷浩史, 池田昌弘, 浅沼宏, 宍戸清一郎, 西村玄, 平本龍吾, 本田雅敬: 小児腎移植の中樞神経合併症: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) *日本小児腎不全学会雑誌*, 25: 34-35, 2005
- 矢田菜穂子, 石倉健司, 若木均, 幡谷浩史, 池田昌弘, 伊藤陽一, 大橋靖雄, 本田雅敬: 腹膜透析カテーテル挿入術後無透析期間のリーク発生率に対する有効性の検討 *日本小児腎不全学会雑誌*, 25: 120-121, 2005
- 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬: 溶血性尿毒症症候群 (HUS) の重症度とサイトカインについての検討 *日本小児腎不全学会雑誌*, 25: 185-187, 2005
- 田中百合子, 服部新三郎, 吉川徳茂, 本田雅敬, 佐々木聡: 小児 SLE 患者 60 例における診断時の臨床症状について *日腎会誌* 4: 351, 2005
- 本田雅敬: 小児腎不全の治療 平成 17 年度透析従事者研修 *日本腎臓財団*, pp295-118, 2005
- 吉川徳茂, 本田雅敬, 関根孝司, 中西浩一, 飯島一誠, 大友義之, 池田昌弘, 和田尚弘, 中村秀文, 佐古まゆみ: 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版 *日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」小児会誌*, 109: 1066-1075, 2005
- 本田雅敬: 先天性腎尿路奇形の早期発見のコツと落とし穴、腎不全診療のコツと落とし穴 *浅野泰編, 中山書店, 東京*, pp61-63, 2005
- 本田雅敬: 腎生検依頼書の書き方: 小児

腎生検病理診断標準化への指針, (株)東京医学社, 東京, pp31-34, 2005

本田雅敬: 小児腎臓病の食事、腎臓食品交換表 第7版補訂 中尾俊之編, 医歯薬出版, 東京, pp120-134, 2005

本田雅敬: 小児における腎不全治療、透析看護 第2版 日本腎不全看護学会編, 医学書院, 東京, p129-137, 2005

幡谷浩史, 本田雅敬: O157感染症、感染の理解と消毒・滅菌の看護へのいかしかた 富野康日己編, 医歯薬出版, 東京, p23-128, 2005

服部新三郎: 地域での取り組み: 熊本市の場合 腎臓 28:11-14, 2005

服部新三郎: 小児腎不全の疫学調査 臨床透析 21:1315-1322, 2005

服部新三郎: 小児慢性腎不全患者の経年変化、Annual review 腎臓 2006, pp136-141、御手洗哲也、東原英二、秋澤忠男、五十嵐隆、金井好克編 中外医学社 東京 2006

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金（こども家庭総合研究事業）

総括研究報告書

小児難治性腎尿路疾患の早期発見、診断、管理・治療に関する研究

主任研究者 五十嵐隆 東京大学教授

分担研究者 伊藤雄平、松山健、塚原宏一、中井秀郎、飯島一誠、

塚口裕康、関根孝司、吉川徳茂、本田雅敬

研究協力者 服部新三郎、幡谷浩志、和田尚弘

研究要旨

1) 腎臓病学校検診の新しいガイドラインの作成とシステムの再構築に関する研究

検証可能な学校検尿のシステムを再構築し、学校検尿実施にあたり受診者や養護教諭へのより深い理解を得るための研究を行った。

1. システム再構築：各地域で様々であった検尿方法の精度を高め、再構築するため九州、沖縄で統一マニュアルを作成した。宮崎県の調査ではマニュアルの導入前に比較し導入後は3次検尿（精密検査）の受診率が増加し、精密検診時の暫定診断名から「診断不明」の数が有意に減少した。マニュアルには3次検尿受診後の診断名分類表を添付し、九州、沖縄全域から診断名のデータを集積したところ、九州全域の診断頻度が明らかになった。また、九州、沖縄の統一マニュアルを基に全国版を作成した。

2. 保護者と養護教諭へのアンケート：学校現場で検尿に携わる養護教諭（小学校 962校、中学校 440校）から、現場での問題点を抽出した。学校では採尿方法の徹底がはかられており、精密検査は個別方式が多く、その結果は現場には適切な時期に届いていた。しかし、マニュアルの学校現場への一層の普及が必要であった。3次検尿（精密検診）受診者の保護者の学校検尿の精密検診の理解度とプライバシーが守られているかどうか調査した。大多数の保護者は医師の説明内容に納得しており、精密検診の必要性を理解していた。また精密検診受診中にプライバシーの侵害に当たる行為は見られなかった。

3. 腎臓病学校検診における蛋白尿・血尿の判定に用いられるカットオフポイントには地域差があり実際に用いている試験紙感度とも関連性がないことが明らかになった。また評価の統一・その後の検査の標準化に役立つ血尿診断ガイドラインを各関連学会と合同で作成し普及を図った。今後、検診の実施方法や血尿・蛋白尿のカットオフポイントの標準化が必要である。

2) 尿路感染症の診断、治療、管理システムの構築に関する研究

膀胱尿管逆流症（VUR）の管理指針にはさまざまな変遷が見られる。無投薬で経過を追った場合や予防投与していた抗菌薬を中止した場合の尿路感染症（UTI）の発生頻度



についても不明の点が多い。今回日本人小児における VUR の自然歴を明らかにする目的で外科的治療を受けずに経過観察されている VUR 児を対象に検討した。VUR を有する乳幼児に対して、VUR 発見後 6 か月間は 1 か月に 1 回の頻度で検尿を行って UTI の早期診断に努めるとともに、発熱があれば 24 時間以内に検尿行う方法により、VUR 患者においては数年の経過観察の後に 90% 近くで抗菌薬を内服しなくても UTI が発症しなくなることが明らかになった。さらに、乳児では生理的包茎の自然改善が遅れている男児ほど尿路感染の再発をきたしやすいことが明らかになった。

### 3) 先天性腎疾患の診断、治療、管理システムの構築に関する研究

1. 医学医療知識共有化システムの開発研究グループとの共同研究として医学医療知識検討委員会を立ち上げ、先天性腎疾患を含む腎尿路異常をきたす疾患を中心とした種々の小児疾患のデータベース (Medical Cell) を作成し、これらの情報の検索や鑑別診断が容易に行えるシステムを構築した。このシステムを電子カルテと連動させることで、一般臨床家が診療時に最新の医学・医療知識を得ることが出来るようになった。

2. 劣性遺伝の遺伝形式をとる家族性頻回再発・ステロイド依存性ネフローゼ症候群は弧発例と臨床像に明らかな差はなかった。一卵性同胞の発症があり、ネフローゼの発症に遺伝因子が寄与する可能性が推定された。しかしながら、罹患同胞内でも発症年齢や再発回数、ネフローゼの重症度には相違が見られた。主働疾患遺伝子に加えて環境因子や個体の免疫応答の相互作用により臨床病態が形成されると推定される。

3. 遺伝性尿細管疾患を中心に解析を進め、国内外から依頼された新規の解析をおこなうとともに、Dent (*CLCN5* おおび *OCRL1* 遺伝子)、腎性低尿酸血症、近位尿細管性アシドーシス、Nai-Patella 症候群病などの腎疾患の遺伝子解析を行い遺伝子変異を同定した。

4. 先天性ネフローゼ症候群患者における、*NPHS1*・*NPHS2*・*ACTN4*・*WT1*・*CD2AP* の遺伝子変異を検索した。欧米症例と異なり日本人では、*NPHS1* 変異の原因頻度は低いこと、日本人においても *NPHS2* 変異は原因となることが明らかとなった。

### 4) 小児慢性腎不全患者の総合的治療システムの構築に関する研究

1. 小児腎臓病学会が中心となり、1999 年から開始した小児腎不全のデータベースを 2005 年も継続して行い 8 年間で 15 歳未満 475 例及び新規例 53 例について解析した。PD での導入が 81% を占めているが、近年先行的腎移植が増加している。5 年で 65% の移植率で 92% の生存率であった。

2. 小児腹膜透析(PD)研究会の登録データから様々な解析を行ってきた。この中で 2004 年に作成した小児 PD マニュアルの至適透析と PD 処方について、2006 年国際的ガイドラインが出されたため、今回その解析を行い、ガイドライン変更のための種々の検討を行った。

3. 小児腎移植の成績が小児腎移植臨床統計小委員会より出され、その成績について検討した。1964-85 年に 440 例、86-95 年に 646 例、95-2001 年に 413 例の生体腎移植が行われ、生存率は 1 年後はそれぞれ 89, 99, 99%, 5 年後 82, 96, 98%, 10 年後 76, 92% と明らかに最近では改善が見られた。献腎移植はそれぞれ 37 例, 49 例, 26 例であり、生存率は 1 年後 78, 96, 96%, 5 年後 75, 94, 96% で、生体腎よりも率は低いが最近では明らかに改善が見られた。

#### A. 研究目的

小児難治性腎尿路型疾患の早期発見、診断、治療・管理について以下の 4 つの

課題を達成することを目的とする。

1) 腎臓病学校検診の新しいガイドラインの作成とシステムの再構築に関する研

究：

現行の小児難治性腎尿路疾患の早期発見システムである腎臓病学校検診のシステムをより有効性が高く、有所見者への精神的配慮を充実したシステムに改善する。

2) 尿路感染症の診断、治療、管理システムの構築に関する研究：

尿路感染症、低形成腎、慢性腎炎、ネフローゼ症候群などの小児難治性腎尿路疾患に対する有効な治療ガイドラインを作成し、慢性腎不全への進行を防止する。

3) 先天性腎疾患の診断、治療、管理システムの構築に関する研究：

腎疾患の診断に必要な遺伝子診断のシステムを構築し、その成果を診療へ還元する。

4) 小児慢性腎不全患者の総合的治療システムの構築に関する研究：

小児期末期腎不全患者の総括的治療システムを構築し、患児の健康の保持と増進、QOL改善、小児慢性腎不全治療の標準化を図る。

## B. 研究方法

1) 腎臓病学校検診の新しいガイドラインの作成とシステムの再構築に関する研究：

1. 腎臓病学校検診の統一マニュアルの作成とその効果の判定：九州、沖縄では学校検尿の検診実施者を対象とした統一マニュアルを九州学校検診協議会が主体となって作成した。マニュアル導入前後での検診結果の比較を宮崎県で行った。宮崎県では全県での比較検討のほかに、個別検尿方式の宮崎、集団検尿方式の都城、検診は個別で行い診断は集団で行う独自の方式の延岡の3医師会について個々に比較した。マニュアル前後で3次検診受診者や診断名などの検診結果がどのように変化したかについて比較検討した。また、九州学校検診協議会に協力を依頼し、マニュアルに添付した診断名記入表に各県の郡市医師会から県医師会にデータを集積し、その県単位の結果を久留米大学医療センターでまとめて集計した。なお、

各レベルの集計で、個人の名前は集計者に一切わからないよう個人情報保護の配慮をした。

2. 九州学校検診協議会を通じ各県医師会から協力可能な教育委員会に養護教諭へのアンケートを依頼した。その結果、小学校 1606 校、中学校 746 校、高校 491 校の計 2843 校から回答を得た。また、同様に九州学校検診協議会を通じて、各県に、三次検診（精密検診）受診児の保護者にもアンケート調査を依頼した。各県総計で同意を得た保護者 1037 名の協力を得た。

2) 尿路感染症の診断、治療、管理システムの構築に関する研究：

1. 膀胱尿管逆流(VUR)を有する児の予後を明らかにするため、外科的治療を受けずに経過観察されている現在 3 歳以上の VUR 児 40 名（男 27 名、女 13 名；男児が全体の  $27/40 = 68\%$ ）を対象とした。VUR が片側なのは 19 名（男 13 名、女 6 名；重症度は 2 度～5 度でその内訳は 1 度が 0、2 度が 3、3 度が 9、4 度が 5、5 度が 2）、両側なのは 21 名（男 14 名、女 7 名；重症度は 1 度～5 度でその内訳は 1 度が 1、2 度が 12、3 度が 14、4 度が 12、5 度が 3）であった。観察開始時年齢、観察最終時年齢はそれぞれ 1 か月～8 歳 3 か月（平均 1 歳 5 か月；乳児は 31 名）、3 歳 0 か月～17 歳 0 か月（平均 9 歳 4 か月）であった。発症のしかたは UTI が 27 名（男 17 名、女 10 名）、異常超音波像が 13 名（男 10 名、女 3 名）であった。無投薬で経過を追ったのは 21 名（男 15 名、女 6 名；片側 VUR - 2～5 度が 11 名で男 8 名、女 3 名；両側 VUR - 2～5 度が 10 名で男 7 名、女 3 名）、抗菌薬（ST あるいは CCL）を予防投与したのは 19 名（男 12 名、女 7 名；片側 VUR - 2～5 度が 8 名で男 5 名、女 3 名；両側 VUR - 1～5 度が 11 名で男 7 名、女 4 名）であった。後者のうち 1 名（3 歳 0 か月の女児；この児のみ自立排尿ができない）を除いて抗菌薬投与は中止されていた。

抗菌薬投与の有無、男女の別により群

分けしながら、対象患者 40 名における UTI の発症頻度とその程度、最終検査時の腎臓機能、臨床検査所見、VUR の推移について検討を行った。なお、外科的治療を施された後に当科にて経過観察されている VUR 児は 4 名（男 3 名、女 1 名）であった（全患者の 4/44 = 9% に相当する）。

2. 2003 年から 2006 年までに VUR の診断にて受診した乳児期男児 32 名を対象とした。生理的包茎(Physiological Phimosi)s)の程度（以下 Phy-Phi grade）を

I 度：外尿道口とその周囲の亀頭表面を全周にわたり用手的に露出できる。

II 度：外尿道口全体を露出できるが周囲の亀頭表面は見るできない。

III 度：外尿道口の一部を露出できる。

IV 度：外尿道口を全く露出できない。  
の 4 段階に分類し、UTI 発症率および break through infection（以下 BTI）発症率（予防的抗菌療法下 UTI 発症率）との関連を統計学的に後ろ向き検討した。

排尿が確立した小児原発性 VUR 例（初診年齢 3~12 歳）を対象とした。排尿異常の有無は排尿問診票により判定する。尿流測定、膀胱内圧測定などの排尿機能検査を行った症例では、その結果を付記する。

基礎データ（登録時）： 来院時（VUR 発見時）の主訴、VUR grade、尿路感染の既往（回数）、排尿問診票、DMS A 腎シンチ（腎癒痕の評価）、\*尿流測定、膀胱内圧測定

治療内容：予防的抗菌剤投与 有、無（期間： ）、

排尿指導 有、無（指導内容： ）、抗コリン薬投与 有無（期間： ）、

緩下剤使用 有、無（期間： ）、逆流防止術 有、無（手術年齢： ）、

2 年目以降、毎年（Study 開始後 5 年まで）： VUR grade

症候性尿路感染 有、無（回数： 回）

（うち有熱性 回）

排尿問診票

DMS A 腎シンチ

\*尿流測定、膀胱内圧測定

治療内容（上記と同じ）

排尿問診票の内容について

「お子様の排尿の状況についての質問です。この 1 ヶ月間を思い出して、あてはまるところに○をおつけてください。尚、この設問内容は医学的な解析のみを行うものであり、お子様のプライバシーが外部に漏れることは全くありません。」

スコア部分は 9 項目の質問があり、0 点、なし、1 点、月の半分未満、2 点、月の半分あり、3 点、いつもあり、という評価基準とする。

今回は、パイロットスタディとして、医師、患者の使用感、同一患者での再現性を確認した。

3) 先天性腎疾患の診断、治療、管理システムの構築に関する研究：

1. 独立行政法人情報処理推進機構(IPA: Information-technology Promotion Agency, Japan)の医学医療知識共有化システムの開発研究として財団法人医療情報システム開発センター（MEDIS-DC）、インターサイエンス社、NTT 東日本、NTT コムウェア、有限会社館がコンソーシアムを形成し、開発統括責任者である東北大学医療情報学根東義明教授のもとに平成 17 年度から活動を開始しているが、この研究グループと厚生労働科学研究五十嵐班との共同研究として、医学医療知識検討委員会を立ち上げた。開発された医学医療知識共有化システムの有用性を実証するために、臨床現場での実験・評価が行われつつあるが、この医学医療知識共有化システムのコンテンツとして、先天性腎疾患を中心に腎尿路異常を生じうる疾患のデータベースを作成した。

2. ネフローゼ症候群の大部分は家族歴のない孤発性であるが、一部に単一遺伝子異常を反映したメンデル型遺伝様式を呈することがある。本研究では、疾患遺伝子の同定と発症の分子機序解明に向けて、

まず症例の臨床像を調査して、個々の家族性症例の臨床・病理診断を確定すると共に、対象とするグループの遺伝学的、臨床的均質性の評価に取り組んだ。劣性遺伝・家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症例の症例は、① 早期発症蛋白尿（3ヶ月から5歳）、② 早期に腎不全に至る（10歳以下）、③ 腎生検組織像は微小変化群から巣状糸球体硬化症、④ 腎移植後の再発なし、という診断基準を満たすものを対象とした。一方、家族性ステロイド反応性ネフローゼ症例は、① 生後6ヶ月以降の発症、②ステロイド治療に反応性を示す（頻回再発型、依存性を含む）、③ 腎生検組織像は微小変化群、④ 再発寛解後尿蛋白40mg/hr/m<sup>2</sup>以上、あるいは試験紙法で早朝尿蛋白100mg/dl(2+)以上を3日間しめすもの、を満たす症例を対象を絞った。分担研究者らは、本研究班の研究協力者と共に、臨床遺伝疫学調査を行なった。調査に際しては、平成17年改訂三省合同の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠したヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会承認済みの研究計画書に従い、承諾書を得た。

候補遺伝子の変異解析は、PCR産物の直接シーケンス法を用いた（ABI310自動シーケンサー）。マイクロテライト解析は蛍光プライマー（ABI linkage mapping set, Applied Biosystems）を用い、GeneScan/Genotyper programでデータ処理を行った。連鎖の有無の統計学的検証には、GeneHunter programを用いて、LOD値、NPL値を計算した。

3. 以下の疾患が疑われる国内外の患者の遺伝子解析を行った。

- 1) Dent病（尿細管性蛋白尿症）
- 2) 近位尿細管性アシドーシス
- 3) 腎性低尿細管血症
- 4) Nail-Patella症候群

遺伝子解析の方法は基本的に、それぞれの責任遺伝子のexonおよびexon-intron境界領域をPCR direct sequencing法を用いて解析した。

4. 日本人CNS患者15家系の15例を対象

とした。（Denys-Drash症候群、Frasier症候群、腎奇形を伴うもの、感染症（先天性梅毒、トキソプラズマ、風疹、サイトメガロウイルス、HIV、マラリアなど）、水銀中毒等による続発性のものは除いた。

末梢血白血球から抽出したgenomic DNAを使用した。PCR-Direct Sequence法により、各遺伝子のすべてのexonとexon-intron境界領域の塩基配列を決定し、遺伝子変異を検索した。

特発性ネフローゼ症候群100例においても*NPHS2*を同様に検討した。

4) 小児慢性腎不全患者の総合的治療システムの構築に関する研究：

(1) 小児末期腎不全のデータベース

調査対象は末期腎不全（慢性維持透析を施行されているか腎移植の治療を受けている）の小児とした。1998年と1999年は20歳未満、2000年から2005年は15歳未満とした。

調査は日本PD研究会、日本透析医学会の一部（1999年と2000年で返事をいただいたき、15歳未満の症例のあった施設）と日本移植学会に登録されている施設及び全国の医学部・医科大学の小児科に行った。

調査対象施設数は1998年と1999年が3,324施設、2000年から2005年の6年間は528施設であった。一次調査でははおおよそ60%の施設から返事が得られ、約90%以上の症例を検討した。

(2) 小児腹膜透析（PD）患者の至適透析ガイドラインについての検討

2006年にClinical practice guidelines for peritoneal adequacy, update 2006: Peritoneal dialysis adequacy 2006 work groupが雑誌に掲載された（Am J of Kidney Dis, Vol 48, Suppl 1, 2006: S98-129）。これは従来の国際的ガイドラインや米国のガイドラインからかなり大きく、詳細に設定されたものである。当研究班での検討結果などから2004年に小児PD研究会から小児PDマニュアル（小児PD研究会編）を作成し、その中で我々は小児PDの至適透析量と栄養についても作成したが、再検

討が必要になった。今回今後の検討のために上記ガイドラインの変更点、問題点について検討した。

### (3) 小児腎移植の現状と成績

小児腎移植臨床統計小委員会（宍戸清一郎、相川 厚、大島伸一、高橋公太、服部元史、長谷川昭、吉村了勇）よりデータが出された。これらのデータは日本移植学会（太田医学研究所でデータ登録、集計、解析）で行われてきた。透析に関しては集計データが行われてきたが、移植に関しては小児のデータは1990年頃から後行なわれてこなかった。そこで上記委員会が結成され、今年本田を中心とする小児腎不全学会などにおいてその現状と成績をまとめた。

## C. 研究成果

1) 腎臓病学校検診の新しいガイドラインの作成とシステムの再構築に関する研究：

### (1) 統一マニュアル導入前後の検診結果の比較

3次検尿受診率は小学校で13年度の74.4%から16年度79.4%に有意に増加( $p > 0.05$ )、中学校も66.4%から72.9%と有意に増加した( $p > 0.05$ )。病名数は小学校で13年度29から16年度は25に、中学校では30から21へ減少整理されていた。診断保留は小学校で13年度93人から16年度は7人へ( $p > 0.001$ )、中学校は35人から5人と減少していた( $p > 0.001$ )。16年度の結果で3次検尿に占める血尿症候群の割合は小学校78.2%、中学校56.9%で、蛋白尿症候群の割合は小学校4.3%、中学校22.2%であった。

### (2) 診断名統一によるデータベース化

九州、沖縄各県からのデータを表1に示す。3次検診後に病的診断がついた総学童数の人口比は小学校0.449%、中学校0.525%であった。小学校、中学校とも血尿症候群がそれぞれ37.3%、21.7%と最も多かった。しかし、蛋白尿症候群は中学校12.3%と小学校の4.3%に比べ多かった。なお、「その他」に分類された率が小学校43.4%、中学校53.6%と多かった。

### (3) 検診担当者のための学校検尿マニ

アル作成

九州、沖縄で統一マニュアルを作成したことは述べたが、それを基に他の地域でも使用できるよう全国版を作成した。これを基に各地域で、できるだけ同じようなクオリティの検尿がおこなわれ、添付の表を用い疾患頻度を調査できれば、九州、沖縄と同じ基準で比較も可能になる。

### (4) 保護者へのアンケート調査

3次受診者の尿所見では、「血尿単独」が45.7%と最も多かった。一方「蛋白尿および血尿」などの腎炎疑い例は12.1%であった。受診動機は「学校から通知があったので」という理由が大多数であった。医師の説明に対して「あまりわからなかった」と「まったくわからなかった」を合わせると11.2%であった。このような精密検診が「必要」と思っているのは88.4%であった。子どもと保護者のプライバシーが侵害されたと「感じた」のは1.5%であった。精密検診を受けた後の保護者の不安に関して、「変わらない」は23.6%、「軽くなった」が57.0%、「強くなった」が8.1%となっていた。

### (5) 養護教諭へのアンケート調査

小学校95.5%、中学校95.4%、高校99.6%が1次検尿、2次検尿とも学校現場で行っていた。2次で異常があった場合、その後の受診先が決められてなく保護者にまかせられていたのはそれぞれ13.4%、17.0%、31.2%であった。指定があったなかでは個別検診が60%程度であった。学校で尿採取を事前に指導をしていたのはそれぞれ90.8%、92.0%、87.0%であった。女兒の月経時の尿採取は高校では「終了後に提出」が31.5%と一番多く、小中学校では「提出時に識別する」が、それぞれ32.0%、31.5%と多かった。精密検査後の検診結果については小中高(70.9%、66.5%、68.0%)とも「適切な時期に届く」が最も多かった。管理指導表の利用は「充分に」と「不十分だが利用されている」を併せてそれぞれ55.7%、64.1%、59.2%であった。学校現場で統一マニュアルを使用しているかどうかについてはそ

それぞれ 84.3%、85.8%、91.2%が「知らない」と回答した。

2) 尿路感染症の診断、治療、管理システムの構築に関する研究：

(1) 無投薬群 (21名)、抗菌薬群 (19名) の観察期間 (平均) はそれぞれ 6年4か月、9年7か月であった。後者での抗菌薬の投与期間 (平均) は 2年であった。当科にて経過観察中に UTI を発症したのは無投薬群で 7名 (男 4名、女 3名；この群での 7/21 = 33%)、抗菌薬群で 6名 (男 2名、女 4名；この群での 6/19 = 32%) であり、後者では抗菌薬内服中が 4名 (男 1名、女 3名)、中止後が 2名 (男 1名、女 1名；この群での 2/19 = 11%) であった。抗菌薬内服中止後に UTI を発症したのは、左側 VUR - 2度に左側重複腎盂・尿管および尿管瘤を合併した男児 (0歳3か月～1歳3か月まで ST を内服し、その中止後の 1歳3か月～10歳4か月に 1回 UTI を起こした)、左側 VUR - 2度の女児 (7歳0か月～7歳8か月まで ST を内服し、その中止後の 7歳8か月～16歳1か月に 2回 UTI を起こした) であった。

経過観察中に 2回以上 UTI を発症したのは 5名 (その頻度は 2～7回) であり、患者はいずれも女児であった (女児全体での 5/13 = 38%)。すべて発熱を伴わない下部 UTI であった。その内訳は無投薬群が 3名 (左側 VUR - 2度の児で 0歳11か月～9歳1か月に 2回；左側 VUR - 3度の児で 1歳0か月～5歳0か月に 2回；両側 VUR - ともに 3度の児で 7歳10か月～9歳8か月に 7回)、抗菌薬群が 2名 (内服中の右側 VUR - 4度の児で 0歳4か月～3歳0か月に 5回；中止後の左側 VUR - 2度の児で 7歳8か月～16歳1か月に 2回) であった。なお、発症時も含めて UTI を全く起こさなかった患者が 12名 (男 9名、女 3名；全体での 12/40 = 30%) いた。その内訳は無投薬群が 6名 (男 5名、女 1名)、抗菌薬群が 6名 (男 4名、女 2名) であった。無投薬群の VUR の重症度は男児で右側 4度、右

側 4度、両側 - ともに 2度、両側 - 左側 3度と右側 2度、両側 - 左側 4度と右側 2度、女児で両側 - 左側 3度と右側 2度であった。抗菌薬群の VUR の重症度は男児で右側 3度、左側 4度、両側 - 左側 4度と右側 2度、両側 - 左側 4度と右側 5度、女児で左側 3度、両側 - 左側 4度と右側 5度であった。

最終検査時に血清 Cr 値が高値であったのは 1名のみであった (全体の 1/40 = 2.5%)。この患者は 17歳0か月の両側 VUR - 左側 3度と右側 4度の男児 (3歳9か月～6歳5か月のみ ST を内服しており、その後も含めて経過観察中には UTI を起こさなかった) で、血清 Cr は 1.17 mg/dl であった (BUN は 13 mg/dl、早朝尿中の蛋白、アルブミン、NAG、Cr 濃度はそれぞれ 6 mg/dl、4.8 mg/l、4.3 U/l、205 mg/dl と正常であるが、超音波検査では左側腎臓は 5.8 cm、右側腎臓は 11.1 cm と左側腎臓が小さい)。最終観察時に腎臓の矮小化が見られたのはこの児を含めて 12名いたが、すべて男児であった (男児全体での 12/27 = 44%)。最終検査時に有意な蛋白尿 (尿試験紙にて 1+以上) を呈するもの、高血圧、低身長を有するものはいなかった。

最終観察時に VUR の消失が確認されているのが無投薬群で 5名 (男児 3名、女児 2名；この群での 5/21 = 24%)、抗菌薬群で 4名 (男児 3名、女児 1名；この群での 4/19 = 21%) いた。無投薬群では VCUG によるものが 4名 (男児 2名、女児 2名)、RCG によるものが 1名 (男児 1名) であり、抗菌薬群では VCUG によるものが 4名 (男児 3名、女児 1名) であった。これら 9名の患者以外で超音波検査にて 3度以上の VUR がない (排尿時に腎盂拡大が見られない) ことが確認されているのが無投薬群で 7名 (すべて男児；この群での 7/21 = 33%)、抗菌薬群で 2名 (すべて男児；この群での 2/19 = 11%) いた。

(2) 初発 UTI 発症年齢は平均 4.2ヶ月であった。両側高度 VUR : 5例、片側高度 VUR : 19例、両側軽度 VUR : 8例であっ

た。前医小児科における保存的治療の主体は予防的抗菌療法であった。VUR grade と UTI 発症回数には相関は認められなかった。当科初診時(Phi-Phi grade 評価時)までに 29 人が UTI を発症、その内 11 人 (38%) が BTI を発症していた。当科初診は平均 6.6 ヶ月であった。

当科初診時までの平均 UTI 発症回数は 1.7 回 (BTI を含む)、平均 BTI 回数は 0.5 回。Phy-Phi grade と UTI 発症回数/月齢の関連を検討すると  $rs = 0.39$  ( $P = 0.03$ ) であり、相関が認められた。Phy-Phi grade と BTI 発症回数/月齢との関連を検討すると、 $rs = 0.52$  ( $P = 0.004$ ) であり相関が認められた。

今年度の目標とした、スコアシートの作成については、再現性は確認された。しかし若干の修辭学的な問題についての改良を要すると思われた。具体的には、お腹に力を入れる、という行為の程度を表現することが、解りづらかった。

### 3) 天性腎疾患の診断、治療、管理システムの構築に関する研究:

1. 安全で質の高い医療を提供するためには、医療従事者が、従来のように必要に迫られてその都度、教科書や論文等を検索して医学医療知識を得るだけでなく、日常の診療において、医学医療知識の共有や教育がなされる仕組みが必要となる。このために、日進月歩の医学医療に対応できる知識構造の標準化と以下の開発が行われた。

(i)知識の作成者毎にレベル管理された医学医療知識を蓄積・管理していくためのポータルソフトウェアの開発。

(ii)ネットワークを介して医学医療知識が電子カルテ上に有機的に組み込まれ、医師、看護師、薬剤師、その他のコ・メディカルとの共有と、医療機関を超えて多彩な分野での共有が可能となる構造をもつインターフェースの開発。

(iii)共有するコンテンツを Web 上で入力、表示、登録するソフトウェアとして Medical Cell の開発。

委員会では、本研究で使用する診療所

用電子カルテ FC21 コンテンツを入力、表示、登録するソフトウェア Medical Cell が紹介され、実機によるデモが行われた。また、先天性腎疾患を中心とした腎尿路異常をきたす疾患に関するデータベースを作成し、それをコンテンツとしていかに利用・活用でできるかを臨床現場において実験・評価することが提案され、現時点で約 70 疾患のデータベースが作成された。また、電子カルテ上で、これらの情報の検索や鑑別診断が容易に行えるシステム構築に関しても、さまざまな提案を行った。医学医療知識共有化システムは、一般臨床家の診療に役立つだけでなく、オンライン出版や各診療・研究グループ、学会内での知識の共有にも極めて有用と思われ、今後の発展が期待できる。

2. 家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRN)15 家系においてポドシン変異が認められなかった。この結果は、欧米とアジアで疾患遺伝子が異なる可能性を示唆している。今後、新たな疾患遺伝子の解明にむけて全ゲノムレベルでの連鎖解析を進め留必要がある。家族性ステロイド反応性ネフローゼ症候群(SSN)の一卵性双生児の 2 症例を含めて、劣性の家族性集積を示す全 12 例の臨床的特徴 (発症年齢、再発頻度、アレルギー合併率、組織病理) は孤発例と差はなかった。家系内で疾病表現型が segregation しており、発症の感受性に大きく影響する主働遺伝子が存在すること示唆している。しかし、罹患同胞がともに良好なステロイド反応を示しても、重症度・再発頻度・期間は必ずしも一致しなかった。また感染や精神ストレスで増悪する例があり、遺伝的素因で規定される疾患感受性と、免疫調節の個体差の組み合わせにより、病態や予後が規定されるものと考えられる。

これらの家族性ステロイド反応性ネフローゼ症例の発症分子機序は、未だ不明である。再発頻度は年齢とともに減少しており、原因遺伝子の関与は年齢依存性に発現量は調節され、機能欠失が他の

分子で代償されると推測される。最近、経過良好な再発寛解型ネフローゼ症候群兄妹例（11歳男児、妹、4歳）の遺伝子解析を行い、糸球体濾過膜の本体であるスリット膜蛋白をコードする *NPHS1* 遺伝子の C265R と V822M の新規ミスセンス変異複合ヘテロ接合体であることを見いだした (Kitamura A et al, 2007)。患児のネフリン変異体は、スリット膜の消失にはいたらずむしろ構造脆弱性を生じることにより、蛋白尿発症の感受性を高める因子として病態を修飾すると考えられる。従来から、再発・寛解型ネフローゼの主病因として濾過膜透過性因子の存在が重要視されてきたが、糸球体構造自体の異常（ネフリン等）も、発症要因として病態に関与する可能性がある。

3. 尿細管機能異常症の遺伝子解析の結果を以下に示す。

#### (1) 腎性低尿酸血症

本邦の腎性低尿酸血症の7家系において尿酸トランスポーター(*hURAT1*)をコードする遺伝子 (*SLC22A12*) 解析を行い、5家系で W258X ホモ変異、1家系で W258X/T217M 複合ヘテロ変異を同定した。この結果により、*SLC22A12* が腎性低尿酸血症の大半の患者における責任遺伝子であることを明らかとなり、さらに腎臓における尿酸再吸収での *hURAT1* の生理的重要性を証明した。また韓国との共同研究により韓国の腎性低尿酸血症の患者においても *hURAT1* が主な責任遺伝子であることを明らかにした。

#### (2) 近位尿細管性アシドーシス

眼異常を伴う永続型近位尿細管アシドーシスの患者解析により、新たな変異を *NBC1* 遺伝子 (*SLC4A4*) に同定し、その変異 *NBC* 蛋白の機能異常を解析した。またこれまで私どもが同愛知した *NBC1* 変異蛋白の膜移行や、その機能的特性について詳細に検討し報告した。

#### (3) Dent病

Dent病は低分子蛋白尿症、腎石灰化、高Ca尿症および進行性腎機能障害を呈するX連鎖性疾患である。私どもはこれまで90症例を超える本邦のDent病患者におい

てその第一の責任遺伝子である *CLCN5* 遺伝子解析をおこなってきた。その結果、臨床的にDent病と診断された患者の約60%に *CLCN5* 異常を同定しているにすぎず、Dent病は遺伝的に多様な疾患である。本研究においてさらに *CLCN5* 遺伝子異常を有しないDent病患者においてLowe症候群の責任遺伝子である *OCRL1* 異常を同定した。

#### (4) Nail Patella症候群

Nail Patella 症候群は、爪、膝蓋骨の形成異常に加え、進行性の腎機能障害を示す疾患である。本症は *LMX1B* 遺伝子異常により発症するが、本邦の患者において新規の遺伝子異常を同定し、さらにその転写活性に与える影響について詳細に解析した。

#### (5) 家族性多嚢胞性異型性腎の家系の発見

多嚢胞性異型性腎（以下 MCDK）は、腎発生過程の異常により、無機能な多嚢胞腎の発生をみる先天性疾患である。多くはその発生は孤発性であるが、父、第一子（両側 MCDK にて子宮内死亡、剖検あり）、第二子に MCDK を発症した一家系を経験した。1家系にこれだけ MCDK が集積することはほとんど報告がなく遺伝的素因が強く疑われる。現在海外研究機関と協力して原因遺伝子の特定を計画中である。

4. 遺伝性ネフローゼ症候群患者 15 例中 2 例(症例 1, 2)に、CNS の原因となる *NPHS1* 変異、ホモ接合体を検出した。症例 1 は、これまでに報告のないネフリン遺伝子変異ホモ接合体を示し、exon7 にストップコドンを生じるナンセンス変異 E246X であった。症例 2 は、exon16 の 2156 番目の塩基 T から 8 塩基が欠損し、ストップコドン TGA が生じるフレームシフト変異 {nt2156(del8)} であった。

5 例中 2 例(症例 3, 4)に、*NPHS1* のミスセンス変異、ヘテロ接合体を検出した。症例 3 は、460 番目のアミノ酸アルギニンがグルタミンに変化する、ミスセンス変異 (R460Q) を示した。症例 4 は、105 番目のアミノ酸アスパラギン酸がアスパラギ



ンに変化するミスセンス変異(D105N)を示した。

5例中1例(症例5)に、CNSの原因となる*NPHS2*変異、ホモ接合体を検出した。これは exon5 にストップコドンを生じるナンセンス変異(R196X)であった。

症例6に、症例5と同じ*NPHS2*のナンセンス変異、ヘテロ接合体を検出した。5例において*ACTN4*変異、*WT1*変異、*CD2AP*変異を検出しなかった。

特発性ネフローゼ症候群100例中これまでに20例の解析を終了したが、明らかに疾患と関係すると考えられる変異は同定できなかった。

4) 小児慢性腎不全患者の総合的治療システムの構築に関する研究：

(1) 小児末期腎不全のデータベース

i) 2005年新規症例数は男児24例、女児29例の合計53例であった。年齢別・性別頻度は100万人あたり男女合計で0~4歳群4名、5~9歳群1名、10~14歳群4名、0~14歳群3名であり、男女差は見られなかった。

先行的腎移植が8例でなされていた。末期腎不全に至った原因疾患は異あるいは低形成腎が20例(37.7%)と最も多くて、ついで巣状分節性糸球体硬化症が8例(15.1%)であった。

2大原因疾患は1998年からの新規症例の検討と同じであった。どの年齢群でも嚢胞／遺伝性／先天性腎尿路疾患が多くを占めていた。

治療法は各年齢において、腹膜透析が多くなされていた。

ii) 1998年から2005年までの8年間の新規症例について

有病率、症例数は男児267例、女児208例の合計475例であった。年齢別・性別頻度は100万人あたり男女合計で0~4歳群4名、5~9歳群2名、10~14歳群4名、0~14歳群3名であり、男女差は見られなかった。透析無しでの死亡が5例で、先行的腎移植が46例でなされていた。発生数の年齢別の経年変化では2002年から10~14歳群に減少傾向が伺われ、特に男

児に強く見られた。

原因疾患については原因疾患群ではどの年齢群でも嚢胞／遺伝性／先天性腎尿路疾患が最多を占めていた。8年間の原因疾患の第一位は異あるいは低形成腎、第二位は巣状分節性糸球体硬化症であった。2大原因疾患の経年変化では異あるいは低形成腎の増加が伺えた。

巣状分節性糸球体硬化症の透析時期をみると3歳にピークがみられ、10歳以降にもうひとつの丘がみられた(図4)。異あるいは低形成腎の透析時期は0歳にピークがあり、10歳以降にもうひとつの丘がみられた。

透析導入方法はどの年齢群においても、腹膜透析が最多であった。先行的腎移植が2002年から増加が見られ、2005年では15.4%を占めていた。

100透析当りの移植数は10から23例であり、全移植数の83.1%が透析3年までになされており、生体と死体の比率は11対1と生体腎移植が多くを占めていた。

Kaplan-Meierでの移植率は1年目が12.0%で、7年目で72.1%であった。

1,000透析当りの死亡数は6から23であり、総死亡数の80.6%が透析3年目までに見られた。

Kaplan-Meierでの死亡率は1年目が4.4%で、6年目が14.7%であった。死因は心循環器疾患と感染症が最多であった。

(2) 小児腹膜透析(PD)患者の至適透析ガイドラインについての検討

小児の至適透析を考えるに当たり、NKF-K/DOQIガイドライン2000 (Am J Kidney Dis 37:S65-S136, 2001 (suppl 1))では、1) Patient Survival, 2) Technique Survival, 3) Hospitalization, 4) Patient-Based Assessment of Quality of Life, 5) School Attendance, Growth and Developmental Progress in Pediatric PD Patients, 6) Albumin Concentration, 7) Hemoglobin/Hematocrit, 8) Normalized PNAを臨床的指標として考えるとされている。

i) 成人での報告

成人の多くの報告では小分子物質のクリアランスと患者生存率、PD継続率の関

係で至適透析が考えられてきた。しかし小児では症例数が少ない事、予後が良好な事からエビデンスのある至適透析のガイドラインは小分子物質ですら考える事は難しい。成人において 2000 年の K/DOQI のガイドラインでは Kt/V urea が 2.0/週以上で Ccr が 60L/週/1.73 m<sup>2</sup> (透過性亢進), 50L/週/1.73 m<sup>2</sup> とされた。しかし、その後の臨床試験 (ADEMEX, (JAm Soc Nephrol 13:1307-1320, 2002), Hong Kong (Kidney Int 64:649-656, 2003)) や CANUSA の研究など (J Am Soc Nephrol 7:198-207, 1996, JAm Soc Nephrol 9:1285-1292, 1998, JAm Soc Nephrol 12:2158-2162, 2001) からこれは適切ではないとされて、2006 年のガイドラインでは変更された。

a) 総 (腹膜+腎) Kt/V urea は少なくとも 1.7 per week が必要 (2.0 から変更)。

b) 腹膜 CCr はほとんど価値がない, Ccr の目標値は除外

以下の項目を追加

c) 残腎機能がほとんど無い場合は持続的な PD(24 時間/日 の貯留) . PD 処方では中分子物質のクリアランスを最大にする。

d) 患者のスケジュールと QOL を PD 処方に考慮すべき。

e) 残腎機能のモニターと保持は重要である。

f) 溢水の管理は重要である。そのため除水量, Dry Weight, 塩分摂取量, その他の体液管理の臨床症状のモニターは重要である。

これらのガイドラインは以下の成績から導かれた

ADMEX trial (J Am Soc Nephrol 13: 1307-1320, 2002)

Control (N=484) Kt/V=1.8 vs. Intervention (N=481) 2.27 で, 死亡率は変わりなかった。ただし, うっ血性心不全 13.4% vs. 5.7%(p<0.05), 尿毒症/高カリウム血症/アシドーシス: 12.2% vs 5.1% (p<0.05)であった。

継続率も変わりなかった。ただし, 尿毒症 5% vs 0% (P<0.0001)であり, 一方液量による不快 0.2% vs 5.4% (p<0.001)は

Intervention に高かった。

Hong Kong trial も同様なデータであったが, 継続率に 1.7 以上と未満で P<0.1 の差が見られた。(Kidney Int 64:649-656)。ただし, Kt/V 1.5-1.7 vs Kt/V >1.7: 透析不足で離脱: 4% vs 1% Kt/V 1.5-1.7 vs 1.7-2.0, >2.0 で, 除水不良で離脱: 8%, 4%, 1%であった。

以上の成績より, Kt/V は 1.7 以上とされた。またその他の研究も含め以下の結論が導かれた。小分子量物質クリアランス (Kt/Vurea and Ccr)による至適透析の研究で残腎機能のみが予後に影響していた。

無尿患者における研究でのみ腹膜クリアランス (Kt/V) は予後に影響していた。さらに除水量は小分子のクリアランスよりもっと予後に重要であった。

ii) 小児における至適透析と透析処方

新ガイドラインから, 至適透析及び透析処方を考えるとき, 前述の事からも分かるように次の 2 点が大切になる。

1) 溶質のクリアランス, 2) 除水 (限外濾過)

これらの事を考える上で最重要なものは栄養と残腎機能である。もし乳幼児で無尿の時,我々は血液透析での管理は難しい。これは体重当たりの食事摂取量が多いため, 溶質クリアランスも限外濾過も問題となる。乳幼児では, 体重当たり成人の二倍以上の熱量必要量がある。そのため成人の 2 倍以上の水分摂取と蛋白摂取が必要になる。血液透析の場合, 週 3 回の維持血液透析では透析中の症状, と栄養の問題に直面する。透析中の体重当たりの高い除水量と透析前の BUN 他の高値が問題になる。そこで腹膜透析が使用されるわけであるが溶質クリアランスと限外濾過に分けて透析処方を考えてみる。

iii) 小児の溶質クリアランス

2006 年ガイドラインでは小児において以下の記載が見られる。

a) PET (腹膜平衡試験) は小児において腹膜の透過性の臨床的評価を知る必要な方法である。また処方をする上で助けになるので行うべきである。

b) 最小の総（腹膜+腎）小分子クリアランスの必要量は Kt/V urea で 少なくとも 1.8/週である。

c) 溶質のクリアランスに加えて, QOL, 限外濾過量及び体液管理と多分中分子物質のクリアランスが PD 処方を考えるに当たって重要である。

ここで Kt/V urea が小児 PD 研究会で提案してきた 2.5 との解離があるのが問題である。尿素クリアランスの基本的考え方についてであるが, 食事で摂取した蛋白により産生された尿素を適切に排泄する事にある。小児では, 体重当たりの蛋白摂取量 (DPI=Dietary Protein Intake) は多く, 成人より高いクリアランスを必要とする。もし PNA (protein nitrogen appearance) を DPI から計算できれば, 我々は望ましい Kt/V urea を計算できる。

1978, Nolph et al は透析液量を DPI と BUN (70 mg/dl) から計算した。(Nephron21: 117-122, 1978)。しかし, まだ必要な蛋白摂取量すら分かっていない。

小児 PD 研究会は 2002 年からこれらの問題を話し合ってきたまず蛋白必要量をどう考えるかが大きな問題である。多くの成長と栄養の関係の研究では, 熱量摂取は重要であるが 蛋白摂取との関連は少ない (DOQI ガイドライン Am J of Kidney Dis, Vol 35, 2000, Supple2) など。

米国と日本の栄養所要量は, 蛋白摂取量の必要量は実際の摂取量より低く設定されている。蛋白/熱量比 (PER) は重要な指標になる。なぜなら食品構成は食欲に影響する。そのためもし PER を低くすると, 熱量摂取は減少する。小児 PD 研究会では PER 12% を推奨した, なぜなら日本の小児は PER14-15% で食事を摂取している。(国民栄養調査)から特殊食品を使用しないとこれが限度である。

DOQI ガイドラインでは以下の蛋白量を推奨している。

Age (years)	Protein (g/kg)
0-0.5	2.9-3.0
0.6-1.0	2.3-2.4
1-3	1.9-2.0
4-6	1.9-2.0

7-10	1.7-1.8
11-14	1.7-1.8
15-18	1.4-1.5

小児 PD 研究会では以下を推奨している。

Age (years)	Protein (g/kg)
0-1.0	2.5
1-5	2.5
6-11	2.0
12-15	1.5

小児 PD 研究会の考え方と DOQI ガイドラインでは大きな差はないが, DOQI では 1 歳未満の蛋白量が高い事, 6-11 歳では日本の方が若干高値を示している事の違がある。いずれにしても日本や米国の食事基準量より高く設定されている。

上記蛋白摂取としてどの程度の尿素が産生され, 取り除く必要があるかが, 問題となる。

小児 PD 研究会では PNA に正常小児の筋肉増加量を加え calculated DPI (CDPI) を計算した:

Calculated DPI = Borah equation\* (DOQI guidelines recommended) (Borah MF. et al. Kidney Int 14:491-500, 1978) + muscle protein increase for age (Cheek DB et al. Am J Dis Child 112:312-317, 1966)

\*PNA (protein nitrogen appearance) (g/day) = 6.49\*UNA+0.294\*V+ protein losses (g/day)

以上の式で計算してみた。

しかし, DPI は CDPI より高値を示した。CDPI は 50-80% の DPI であり, 乳幼児の差の方が大きかった。

上記成績から, 我々は取り合えず, CDPI は DPI の 70% とし, BUN ≤ 70 とし, 以下の Kt/V を取り合えず推奨し, 今後検討する事とした。Kt/V urea ≥ 2.5

Kt/Vurea を 2.5 とした時の透析処方を検討し, まず可能かどうか問題となる。

ここで CAPD では大きな問題にならないが, APD では大きな問題になる腹膜の透過性の事を考えなければならない。それが前述したガイドラインの腹膜平衡試験 (PET) を利用する事になる。PET は年と共に変化し, 通常亢進するため, 定期的な測定が必要である。以下 PDAdequest

のコンピュータシミュレーションを利用しての検討の表を呈示する。なお透析液量は 1200ml/m<sup>2</sup>とした。

シミュレーションモデルは 6 歳男児, 113cm, 20kg, 0.8m<sup>2</sup>, 無尿, Kt/V=2.5, UF=800ml, 使用液量 1000ml, APD は 9 時間 6 サイクル, CAPD は 1 日 4 回交換として計算した。

	D/P urea	D/P cre	D/D0 glu	Kt/V CAPD	Kt/V APD
H-HA	0.91	0.77	0.22	2.37	2.63
Average	0.82	0.64	0.33	2.35	2.39
L-LA	0.74	0.51	0.43	2.20	2.16

なお表の H : high, HA:high average, L:Law, LA: Law Average (こららは PET の物質透過性のカテゴリー分類)

このシミュレーションを見ても分かるように無尿では Kt/V は 2.5 を超えるには透過性が亢進して High の状態にある時であり, それ以外では CAPD ならさらに 1 回 (計 5 回), APD なら昼間に 1 回の交換を通常必要とする。ただし, high で到達するにはあくまでも除水量が 800ml ある場合で通常は high では 800ml の到達は困難である。

上述のように我々は無尿の場合にさらなる昼間の交換を推奨したが, もし 2006 ガイドラインの様に Kt/V=1.8 で良いのならその必要もなく, 今後小児 PD 研究会ではその検討を行う予定である。

## 2) 小児の透析液量について

透析液量はクリアランスに大きく影響するが, その点に関してガイドライン 2006 では以下のように記載している。

a) 小分子のクリアランスを最適化するために, コストを減らし, 交換回数を減らす目的で, まず注液量の増加を図るべきである (目標値, 1,000 to 1,200 mL/m<sup>2</sup> BSA; 最大値, 1,400mL/m<sup>2</sup> BSA), (患者が耐えられる場合)。

b) 臥位での液量を最初に増加すべきである。臥位での腹圧は低い。患者が耐えられるかどうかは腹圧 IPP (intra peritoneal pressure)のモニターが必要である。

今まで乳幼児ではリークや嘔吐が多いため, 液量は 50ml/kg が日本では一般的であった。一方, たとえば 0.5 m<sup>2</sup> 10 kg の乳児は 700ml (70ml/kg) が可能となる。本当に安全かの確認が必要である。しかし, IPP(intraperitoneal pressure)の報告では乳幼児でも問題ないとされ, IPP が低い場合も高い場合も除水不良を生む可能性があり, 適正な IPP に保つべきとしている。また IPP は 18 cmH<sub>2</sub>O 以下なら問題ないと報告されている (Pediatr Nephrol 18:976-980, 2003)。これについても今後検討予定である。

## 3) 他の溶質クリアランスについて

今回クレアチニンクリアランスはガイドラインから取り除かれたが, 透過性の低いリンや中分子物質の考慮が必要である。以下にクレアチニンクリアランスのシミュレーションを示すが, 尿素と異なり, APD では CAPD ほど効率が上がらない。また low transporter ではかなり低くなる。

	D/P urea	D/P cre	D/D0 glu	Ccr CAPD	Ccr APD
H-HA	0.91	0.77	0.22	57.4	57.5
Average	0.82	0.64	0.33	53.1	50.0
L-LA	0.74	0.51	0.43	45.5	42.8

一方クレアチニンの D/P 比とリンの D/P 比は類似しており, さらに PD のリンの除去は HD より低く, また高リン血症は副甲状腺機能亢進や石灰化による長期予後と関連するため, この点からももし残腎機能がなければ high で無い限り, これも昼間の交換が必要になる。

ガイドライン 2006 では

a) 残腎機能がない場合中分子物質の除去を考えると, PD 処方では CCPD や CAPD のような 24 時間貯留をすべきである。

b) たとえ長時間貯留が無くても, 小分子物質のクリアランスが目標に達していても推奨されるとされており, より分子量の大きい場合はたとえ昼間貯留のない APD で尿素の効率が保てて, BUN が低く